超選択的動注化学放射線療法が有効であった上顎歯肉小細胞癌の1例

奥井 森・野口一馬・森寺邦康
高岡一樹・岸本裕充・浦出雅裕

A case of small cell neuroendocrine carcinoma arising in the maxillary gingiva treated effectively by high-dose intra-arterial cisplatin and concurrent radiation therapy

OKUI Shin ・ NOGUCHI Kazuma ・ MORIDERA Kuniyasu
TAKAOKA Kazuki ・ KISHIMOTO Hiromitsu ・ URADE Masahiro

Abstract: We describe a rare case of small cell neuroendocrine carcinoma (SNEC) arising in the maxillary gingiva that responded to high-dose intra-arterial cisplatin and concurrent radiation therapy (RADPLAT). A 58-year-old man was referred to our clinic because of a swelling in the right maxillary gingiva. The clinical diagnosis was a malignant tumor of the upper gingiva and a biopsy was performed. The histopathological diagnosis was SNEC. Four courses of intra-arterial infusion of CDDP (50 mg) were administered into the maxillary artery via the femoral artery by the Seldinger method, with concurrent external radiation (50 Gy). As complete response (CR) was obtained. The patient subsequently received ten courses of systemic adjuvant chemotherapy (CBDCA: 500 mg, VP-16: 180 mg) in the outpatient clinic. He has remained free of disease for 27 months after RADPLAT. However, a PET-CT scan showed multiple systemic metastases. We planned to give the patient systemic chemotherapy again, but his renal function and liver function worsened considerably. Finally, the patient died of multiple organ failure within the same month.

Key words: small cell neuroendocrine carcinoma (小細胞癌), intra-arterial infusion chemotherapy (動注化学療法), cisplatin (シスプラチン), radiation therapy (放射線治療)

緒 言

小細胞癌 (small cell neuroendocrine carcinoma, 以下 SNEC) の多くは肺原発であり, 頭頸部領域を原発とする症例はまれである。さらに, 本腫瘍は短期間に全身転移をきたすため, きわめて予後不良である。したがって頭頸部領域の SNEC に対する標準的治療はまだ確立されていない。われわれは扁平上皮癌に対して局所制御率の高い, 超選択的動注化学放射線療法 (high dose intra-arterial cisplatin and concurrent radiation therapy, 以下 RADPLAT)¹⁾ を上顎歯肉に発生した SNEC に使用し, 全身転移により死亡するまでの27か月間, 原発部位を制御できた症例を経験したので文献的考察を加え報告する。

症 例

患 者: 58 歳, 男性。

初 診: 2008 年 12 月。

主 訴: 右側上顎歯肉の腫脹。

既往歴: 高血圧症にて, 降圧剤服用中である。

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 2008 年 12 月, 右側上顎臼歯部のブリッジが脱離し, 近歯科医院を受診した。その際に, 同部歯肉の腫脹を指摘され, 当科紹介来科した。

現 症:

全身所見: 体格は中程度で, 栄養状態は良好であった。

顔貌所見: 顔貌は左右対称であり, 鼻閉感等の鼻症状は認めなかった。また顎下部および頸部に有意なリンパ節の腫脹を認めなかった。

口腔内所見: 右側上顎大臼歯部歯肉に 32×26mm 大の隆起性で弾性軟, 易出血性, 分葉状腫瘍を認めた (写真1A)。腫瘍周囲の歯に動揺は認めなかった。

臨床検査所見: NSE 6.7, Pro-GRP 18.0 と基準値範囲内であった。

兵庫医科大学歯科口腔外科学講座
(主任: 浦出雅裕教授)

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Hyogo College of Medicine (Chief: Prof. URADE Masahiro)

受付日: 2011 年 5 月 18 日

採択日: 2012 年 1 月 24 日

写真1 初診時の口腔内写真およびパノラマX線写真

- A: 右側上顎大臼歯部歯肉に 32×26mm 大の分葉状腫瘍を認めた。
B: 腫瘍相当部歯槽骨に骨吸収所見は認めなかった。

写真2 初診時 MRI 像および胸部X線写真

- A: 右側上顎歯肉に、T2 強調画像にて境界の比較的明瞭な高信号を示す腫瘍性病変を認めた。
B: 異常所見を認めず。

画像所見:

パノラマX線所見: 腫瘍相当部歯槽骨に骨吸収像は認めなかった(写真1B)。

MRI 画像所見: 右側上顎大臼歯部に、T2 強調画像にて境界の比較的明瞭な高信号を示す腫瘍性病変を認めた(写真2A)。

胸部X線所見: 異常所見なし(写真2B)。

PET-CT 画像所見: MRI 所見に一致した部位に早期相で $SUV_{max} = 6.3$, 後期相で $SUV_{max} = 7.6$ の異常集積像を認めた。甲状腺および右肋骨部に限局性の FDG 集積を認めたが、CT 上明らかな異常はなく生理的集積と判断した(写真3)。

臨床診断: 上顎歯肉悪性腫瘍 (T2N0M0, stage II)。

処置および経過: 2008 年 12 月下旬、局所麻酔下にて生検を施行し、SNEC の診断を得た。肺や食道を含む他臓器からの転移を疑い PET, 上部消化管ファイバースコープなどの

検査を行うも異常集積像や異常所見を認めず、上顎歯肉原発 (T2N0M0, stage II) であると考えられた。肺原発腫瘍では stage II の場合、手術適応がないこと、また癌化学療法および放射線治療に対しては、高い感受性を有することから、治療として本学放射線科に依頼し放射線療法 (50Gy) および、大腿動脈経路のセルジンガー法 (以下セルジンガー法) による顎動脈からの超選択的動注化学療法 (シスプラチン 50mg ($26\text{mg}/\text{m}^2$)) を 4 コース施行した。治療中、grade 2 の白血球減少症 (最低値 $2530/\text{mm}^3$), grade 3 の食欲不振、口内炎を認めたが、退院時にはすべて改善した。治療の結果、視診上腫瘍の消失を認め、治療終了後 5 か月経過時に撮影した PET-CT にて右側上顎大臼歯部に認めた異常集積像も消失し、臨床的に CR と判定した(写真4)。再発および転移予防のため本学呼吸器内科に依頼し、肺小細胞癌の化学療法のレジメンに従って、全身化学療法 (カルボプラチン 500mg ($260\text{mg}/\text{m}^2$), エトポシド 180mg ($100\text{mg}/\text{m}^2$)) を 4 週毎 10 コース施行した。その後、上顎歯肉に腫瘍の再発を認めず、RADPLAT 後 18 か月時点の PET-CT においても原発巣再発や全身転移を示唆する所見を認めなかった。

しかし初診より 27 か月を経過した時点での PET-CT にて、原発巣再発を認めなかったが、全身に播種性の転移を認めた(写真5)。全身化学療法を再開する予定であったが、血液検査にて腎機能と肝機能の著明な増悪を認め、同月多臓器不全により死の転帰をとった。

病理組織学的所見: 粘膜下に長円形から多角形の核を有する細胞質の乏しい異型細胞がシート状に増殖していたが、導管様構造は認めなかった。腫瘍細胞の大きさは成熟したリンパ球の 2~3 倍の大きさを示し、クロマチンは明瞭で高頻度に核分裂像を認めた。核小体は認めなかった(写真6)。

免疫組織化学的所見: NSE, CD56 が陽性であり神経内分泌系分化を認めた。chromogranin A, synaptophysin, CD57 は陰性であった(写真7)。Cytokeratin7, Cytokeratin20 はともに陰性であった(写真8)。

病理組織学的診断: 小細胞癌 (Small cell neuroendocrine carcinoma, SNEC)。

写真3 初診時 PET-CT 像

右側上顎歯肉相当部に異常集積像を認めた。他臓器には異常集積像を認めなかった。

写真6 病理組織像 (H-E 染色, 左: ×100, 右: ×400)

長円形から多角形の核を有する N/C 比の高い未分化な小細胞の増殖を認めた。導管様構造は認めなかった。

写真4 治療後の口腔内写真および PET-CT 像

放射線療法および動注化学療法を4コース施行し、臨床効果は CR であった。

写真7 免疫組織化学染色写真 (×400)

A: NSE, B: CD56 が陽性, C: chromogranin A, D: synaptophysin は陰性であった。

写真5 初診より27か月を経過した時点での PET-CT 像

PET-CT にて原発部位には再発を認めなかったが、全身に播種性の転移を認めた。

写真8 免疫組織化学染色写真 (×400)

A: Cytokeratin 7, B: Cytokeratin 20 は陰性であった。

考 察

小細胞癌は肺原発腫瘍の約13～15%を占める著しく悪性度の高い腫瘍であることが知られている²⁾。しかし肺以外が原発の小細胞癌はきわめてまれであり詳細はいまだ明らかではない。Galanisら³⁾は肺外性小細胞癌の5年生存率が13%であると報告し、肺原発小細胞癌と同様、高い悪性度をもつことを示唆している。さらに、Gneppら⁴⁾は大唾液腺に発生した小細胞癌の電子顕微鏡学的観察から神経内分泌顆粒をもつSNECと神経内分泌顆粒をもたないsmall cell ductal carcinomaに分類した。頭頸部領域における小細胞癌は副鼻腔、咽頭、唾液腺などに発症例が報告^{5～8)}されているが、そのうち副鼻腔、咽頭に発生したものは、肺と同じく神経内分泌顆粒をもつSNECが多く、唾液腺に発生したものは神経内分泌顆粒をもたないsmall cell ductal carcinomaが多い⁴⁾。一般にSNECに比べてsmall cell ductal carcinomaは遠隔転移しにくいことから、比較的予後良好であるとされている。また、唾液腺癌ではsmall cell ductal carcinomaが多く、周囲が結合組織で覆われておりen-bloc切除が可能なることから比較的予後が良好であるのに対して、鼻、副鼻腔や咽頭食道など上気道や消化管に生じた小細胞癌は解剖学的にも広範囲切除が困難であるだけでなく、SNECが多いことから予後不良であるといわれている⁹⁾。WHO分類¹⁰⁾によると、ほとんどのSNECにおいて、chromogranin A, synaptophysin, CD56, CD57などの神経内分泌系マーカーのうち少なくとも一つの発現を認めており、自験例においても、導管構造を認めず、chromogranin Aとsynaptophysinは陰性であったが、NSEとCD56が陽性であったことから、肺と同じtypeのSNECであると診断された。またSNECはさらにCytokeratin7, Cytokeratin20の検討からMerkel cell typeとpulmonary typeに分類¹¹⁾される。今回の症例においても検索を行ったが、Cytokeratin7, Cytokeratin20ともに陰性であったため、どちらにも分類されなかった。

現在、肺原発小細胞癌においては病巣が胸郭内に限局しているもの（以下限局型とする）のうちⅠ期症例についてのみ切除と術後化学療法を行うことが推奨されているが¹²⁾、それ以上進行した症例に対しては化学療法と同時放射線療法が行われており、手術適応はないとされている。化学療法はシスプラチンとエトポシドが標準で、4～6コースの投与が主に行われているが、いずれのレジメンにおいても明らかな延命効果は示されておらず、生存期間中央値は限局型症例で14か月、進展型症例で7～9か月にとどまっている¹³⁾。治療により著効あるいはそれに近い効果が得られた場合は、脳転移の抑制のため予防的全脳照射が行われており、それにより3年生存率は5.4%延長することが示されている¹⁴⁾。

一方、肺外性小細胞癌に対しては、いまだ治療法が確立していない。Sineadら¹⁵⁾は肺外性小細胞癌の治療においても、肺小細胞癌と同様、stageⅡ以上では外科的切除の適応ではなく、化学療法と放射線治療が最も良好な予後を示したと報告している。本症例においては、肺と同じSNECであったことと、初診時すでに臨床病期がⅡ期であったことから手術適応はないと判断された。また、肺などの血流に富み、脆弱な組織と異なり、腫瘍が上顎歯肉に限局していたことから全身的な化学療法に先立ち、局所制御を目的として超選択的動注化学放射線療法の施行が可能であると考えられた。現在までに小細胞癌に対し動注化学療法を施行した症例は1例が報告されているのみ⁵⁾であるが、前述の理由から動注による治療が有効であると判断されたため、患者に了承を得た上でRADPLATを行うこととし、その後維持化学療法を併用することとした。また前述のSineadら¹⁵⁾の報告では肺外性小細胞癌において、脳転移を認める症例は肺原発小細胞癌に比べ少なく、予防的全脳照射の適応はないと述べており、今回の症例においても予防的全脳照射は行わないこととした。

現在、超選択的動注化学療法は主として経浅側頭動脈法¹⁶⁾と、今回行ったセルジンガー法¹⁾の2経路により行われている。浅側頭動脈を利用した動注法は、脳梗塞や高齢者で血管変性が高度な症例でも適応可能であり、安全性の面からも有用性が高いと思われる。また彎曲したカテーテルを用いることにより、超選択的に腫瘍の栄養血管へ抗癌剤の注入を行うことが可能であるとされている¹⁷⁾。本症例においては、動注化学療法に先立ち腫瘍の栄養血管造影検査を施行したところ、腫瘍は顎動脈の分枝である後上歯槽動脈より栄養を受けていることが明らかとなった。そのため経浅側頭動脈法で治療を行うことも可能であると思われるが、今回は本腫瘍の悪性度が高いことと、これまで当科では主としてセルジンガー法を用いてきたことを考慮し、まず超選択的に後上歯槽動脈から動注を行った後に、カテーテルを中枢側に移動させ、上顎骨髄や洞粘膜への予防的抗癌剤の投与を目的として顎動脈本幹からの動注を行った。

さらに、本腫瘍の転移、浸潤能が非常に高いことを考慮し、RADPLAT後の維持化学療法を予定した。使用する抗癌剤は腎臓に対し副作用の少ないカルボプラチンを選択した。カルボプラチンとエトポシドの併用は肺小細胞癌に対してシスプラチンとエトポシドの併用療法と同等の治療効果を示し、なおかつ白血球減少、感染症の合併、悪心および嘔吐の出現はCDDPより有意に低頻度であることが確認されている¹⁸⁾。自験例においても、嘔気や腎障害などの副作用を認めることなく経過良好であった。しかし初診より27か月を経過した時点のPET-CTにおいて、全身に転

移を認め、同月多臓器不全にて死の転帰をとった。本症例も結果的には根治できなかったが、死亡するまでの間、原発部位には再発を認めなかったこと、肺原発小細胞癌の限局型症例における2年以上の生存率が約20%¹³⁾であることから、RADPLATは肺外性小細胞癌に対し、有用であると考えられた。

結 語

上顎歯肉に発生した小細胞癌に対し、RADPLATを施行した症例を経験したので報告した。27か月を経過し、全身に転移を認めたが、肺外性小細胞癌に対しRADPLATと維持化学療法を行うことは、有用であると考えられた。

謝辞

稿を終えるにあたり、本症例の治療に関しご協力いただきました、当院放射線科・石蔵礼一先生、山本 聡先生、富士原将之先生、当院呼吸器内科・栗林康造先生に深謝致します。

引 用 文 献

- 1) Robbins KT, Kumar P, et al : Supradose intra-arterial cisplatin and concurrent radiation therapy for the treatment of stage IV head and neck squamous cell carcinoma is feasible and efficacious in a multi-institutional setting: results of Radiation Therapy Oncology Group Trial 9615. *J Clin Oncol* 23: 1447-1454, 2005.
- 2) 金沢一郎, 他 : 内科学. 第1版, 医学書院, 東京, 2006, 1124-1128 頁.
- 3) Galanis E, Frytak S, et al : Extrapulmonary small cell carcinoma. *Cancer* 79: 1729-1736, 1997.
- 4) Gnepp DR and Wick MR : Small cell carcinoma of the major salivary glands. An immunohistochemical study. *Cancer* 66: 185-192, 1990.
- 5) Noguchi K, Urade M, et al : Small cell neuroendocrine carcinoma of the maxillary sinus-a case report and nude mouse transplantable model. *Head Neck* 24: 491-496, 2002.
- 6) Weiss MD, deFries HO, et al : Primary small cell carcinoma of the paranasal sinuses. *Arch Otolaryngol* 109: 341-343, 1983.
- 7) Koss LG, Spiro RH, et al : Small cell (oat cell) carcinoma of minor salivary gland origin. *Cancer* 30: 737-741, 1972.
- 8) Mullins JD, Newman RK, et al : Primary oat cell carcinoma of the larynx: a case report and review of the literature. *Cancer* 43: 711-717, 1979.
- 9) 中原寛和, 北村龍二, 他 : 顎下腺に発生した小細胞癌の1例. *日口外誌* 44: 324-326, 1998.
- 10) Nagao T : Small cell carcinoma. In Barnes L, Eveson JW, eds; WHO Classification of Tumors, Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. IARC Press, Lyon, 2005, p247-248.
- 11) Nagao T, Gaffey TA, et al : Small cell carcinoma of the major salivary glands: clinicopathologic study with emphasis on cytokeratin 20 immunoreactivity and clinical outcome. *Am J Surg Pathol* 28: 762-770, 2004.
- 12) 高原弘毅 : 肺癌. *医学と薬学* 64: 507-512, 2010.
- 13) Pignon JP, Arriagada R, et al : Meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 327: 1618-1624, 1992.
- 14) 吉江 尚, 塚越 茂, 他 : 癌化学療法ハンドブック. 第6版, メディカルサイエンスインターナショナル, 東京, 2009, 194-209 頁.
- 15) Sinead M, Brennan SM, et al : Should extrapulmonary small cell cancer be managed like small cell lung cancer?. *Cancer* 116: 888-895, 2010.
- 16) Sullivan RD, Miller E, et al : Antimetabolite combination cancer chemotherapy; effects of intra-arterial methotrexate intramuscular citrovorum factor therapy in human cancer. *Cancer* 12: 1248-1262, 1959.
- 17) 藤内 祝, 不破信和, 他 : 口腔癌に対する浅側頭動脈よりの新しい超選択的動注法—彎曲カテーテルとPUカテーテルを用いた方法—. *頭頸部癌* 31: 39-44, 2005.
- 18) Skarlos DV, Samantas E, et al : Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide-carboplatin and irradiation in small-cell lung cancer. A Hellenic Co-operative Oncology Group study. *Ann Oncol* 5: 601-607, 1994.